

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57—17661

⑫ Int. Cl.³
A 61 M 1/03

識別記号
1 0 6

庁内整理番号
6829—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)1月29日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 除去剤及びその製法

⑮ 特 願 昭56—43826

⑯ 出 願 昭56(1981)3月25日

優先権主張 ⑰ 1980年3月26日 ⑱ 西ドイツ
(DE) ⑲ P 3011739.6

⑳ 発 明 者 ホルスト・ペルル
ドイツ連邦共和国3400ゲツティ
ンゲン・プランクシユトラーセ
8

㉑ 発 明 者 デイートマル・ヌスパウメル
ドイツ連邦共和国3400ゲツティ
ンゲン・アム・カルテン・ボル
ン39

㉒ 発 明 者 ホルスト・クリューヴェル
ドイツ連邦共和国3402ドランス
フエルト・イムプスルヴエーク
6

㉓ 発 明 者 ハンス・ベール
ドイツ連邦共和国34ゲツティ
ンゲン・アム・プラツヒフエルト
10

㉔ 出 願 人 ザルトリウス・ゲーエムペーハ
ー
ドイツ連邦共和国3400ゲツティ
ンゲン・ヴィーンデル・ランド
シユトラーセ94—108

㉕ 代 理 人 弁理士 川口義雄 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

除去剤及びその製法

2. 特許請求の範囲

(1) 不完全に縮合された、大きい表面積を有するフェノール・アルデヒド樹脂からなる、液体から尿となるべき物質、特に尿素及びアンモニア並びにフェノール及びホルムアルデヒドを除去するための除去剤。

(2) フェノール・アルデヒド樹脂は $K_2S_2O_8$ 、 $KHSO_4$ 、又は亜硫酸及び／又は $NaBH_4$ で後処理し、且つ Ca イオンを作用させたものである特許請求の範囲第(1)項記載の除去剤。

(3) フェノール類又は複数のフェノール類の混合物を酸性又はアルカリ性条件下で水及び触媒の添加下で4モルまでのホルムアルデヒド又はホルムアルデヒドと他のアルデヒドとの混合物とそれ自体公知の縮合反応により縮合

することにより表面積の大きい不完全に縮合されたフェノール・アルデヒド樹脂を製造し及び場合により該樹脂の後処理並びにその微細化及び乾燥を行う方法において、縮合を、温和な条件下で比較的多量の水の存在下及び場合により他のフェノール及び／又はアルデヒド又は混入物の添加下に、フェノールのヒドロキシル基に対してオルト位になお遊離のメチロール基が残っており、かつこれのそれ以上の縮合が避けられるように実施することとを特徴とする方法。

(4) 混入物として、容易に水に溶解する化合物、特に $NaCl$ 、又は $Fe(III)$ 塩又は Ca 塩を用いる特許請求の範囲第(3)項記載の方法。

(5) 縮合が、オルト置換を優先する触媒の使用により、複数のフェノールの2個の OH 基及び2個の CH_2OH 基が互に近接して存在するように制御される特許請求の範囲第(4)項又は

第(4)項記載の方法。

(6) 得られた樹脂を、 $K_2S_2O_8$ 、 $KHSO_5$ 又は重硫酸及び／又は $NaBH_4$ から成る化合物の水溶液により後処理する特許請求の範囲第(3)項、第(4)項又は第(5)項記載の方法。

(7) 樹脂にカルシウムイオンを特に $Ca(HCO_3)_2$ の形で作用させる特許請求の範囲第(3)項～第(6)項のいずれかに記載の方法。

(8) 樹脂が凍結乾燥される特許請求の範囲第(3)項～第(7)項のいずれかに記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は特許請求の範囲に挙げた対象に関し、そして特に尿となるべき物質を液体から除去することに関する。

液体から尿となるべき物質を除去することは、人工腎における血液の腎外の老廃物除去の際に特に重大な役割をもつ。しかし、この問題は他の技術分野たとえば水泳プールの水及び水族館の水か

その際、ウレアーゼが重金属に敏感であり、従ってあらゆる事業者が注意深く一掃されねばならず、これが費用のかかる付加的手段を必要とし、そして浄化パトロネの容積を大きくする結果になることが欠点である。

さらに上述の目的のために、ポリマーに結合された、コンプレックスを形成する化合物を用いることも、知られている。つまりドイツ国特許出願公開第 2 7 3 4 7 4 1 号によればキサントヒドロール又はキサントヒドロール誘導体が、天然の又は合成のポリマーたとえばポリステレンに結合される。オーエン (Owen) らの血液濾注、透析液、透析液-浄化、シンボジウム (Hemoperfusion, Dialysat, Diafiltrat-Purification, Symposium Tübingen)、9月11～13日、1978年の刊行物から、フロログルシン及びジヒドロキサン安息香酸をイオン交換材たとえばセファデックス (Sephadex) に結合させ、そしてこ

特開昭57-17661(2)

らの尿素、アンモニア等の除去の場合にも生じる。

医学上の透析技術において、小さな透析液容積をもつ、出来るだけコンパクトな、運搬の容易な装置を求める傾向がある。そこでは、透析液又は血液濾液 (Hämofiltrat) は廃棄物をそれから除去するために再生されなければならない。この再生は廃棄物の反応又は吸着の能力を持つ化合物を含むパトロネ (Patrone) 中で行われる。生理的条件下において尿素及び他の尿となるべき物質の化学反応性が乏しい故に、透析液及び血液濾液からこれら化合物を除く問題はまだ満足すべきところまで解決されないでいる。

尿素をウレアーゼによりアンモニアに変え、そして他の尿となるべき物質を吸着剤又はイオン交換材により除去する装置が市場に出ている。ここでは、吸着媒体として活性炭が、またイオン交換材として例えばリン酸ジルコニウム及び酸化ジルコニウムが使用される。

のポリマーに結合されたコンプレックス形成体を尿果吸着のために用いることが知られる。

巨大分子の化合物たとえば酸化澱粉及びオキシセルロースを直接使用して、これにより化学反応で尿素を透析液から除去することも実験された。

しかし、これは不満足な結果に終わった (上述のシンボジウムの刊行物を参照)。

上述のポリマーに結合されたコンプレックス形成体は、種々の欠点を持つ。たとえばその吸着容量は、ポリマー成分自体は吸着現象に寄与しないので、比較的少ない。上述のドイツ国特許出願公開公報から知られるポリステレン化合物については、1gの化合物が理論的には90mgの尿素を結合できると計算される。

オーエンの刊行物から知られるセファデックス化合物の場合、その部分的に矛盾する記載に従い、16.5～33^{mg}/gの理論的容量が計算される。さらに、公知のポリマーの場合、鎖が結び合わさ

れた一次元的な高分子量のポリマーが対象となっており、その場合人体において代謝出来ない分解生成物の遊離の危険が著しいことが欠点として判つた。公知の製品の無視できない欠点はまた、その比較的高い製造コストにも見られ、またそれが、尿毒症の場合に同様に尿となるべきフェノール及びフェノール性及び芳香族性アミノ酸並びに中程度の分子量の分子(300~20000ダルトン)を、 Mg^{2+} , K^+ , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , クレアチニン及び尿酸と同様に少しのみ結合できるということも欠点である。

それに対し、本発明に従い、適当な条件下で製造された非常に表面積の大きいフェノール・アルデヒド樹脂は、尿素、アンモニア、アミン、アミノ酸及びフェノールあるいはホルムアルデヒドを、また適当な後処理の後に K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{3-} 及び SO_4^{2-} をも特に有利な態様で吸着し、また Ca^{2+} を脱着することが出来ることが判つた。

とのカップリングの際にもその活性を保持する。それにより、該樹脂を酵素担体として用いることの可能性が在る。酵素と同様に、蛋白質およびアミノ酸もまた結合され、これは、正に低濃度の場合に非常に定量的に、吸着材を使わずして結合されることが出来る。

こん跡のフェノールは慣用の方法によつては純粋な水から殆んど除去されない。これに対して、本発明に従い製造された樹脂は、このフェノールを、それが生化学的にもはや検出され得ない程に良好に結合する。

NH_2 化合物を吸着する能力に基づき、発ガン物質たとえば置換ヒドラジン及びヒドロキシルアミンは、本発明に従い製造された樹脂を用いて結合されることが出来る。本発明に従い製造された樹脂を用いて結合され得る、他の NH 化合物のうち、バクテリア及びウイルスもまた言及される。何故なら、これは多数の NH 官能基を持ち、そして従

本発明に従い製造された表面積の大きい、不完全に縮合されたフェノール・アルデヒド樹脂は特に、生理的液体の腎外の老廃物除去のために、パトローネの充填材として使用される。さらにそれは水の浄化とくにアニオン交換液体からこん跡のアミンを除去するために使用され得る。つまり強塩基性のアニオン交換材はかなりの量のアミンを遊離にする。これは、本発明に従い製造された樹脂を使用して除去されることが出来る。その際、少量の樹脂が必要とされるだけである。部分的に低分子量のステレン部分からなるイオン交換体の凝集物(Abrieb)もまた、本発明に従い製造された樹脂に結合される。その際、樹脂は有利には、塩が無いように予め洗われる。

更に別の使用の可能性が生化学の分野に在る。フェノール又はアミノ基又は反応性二重結合をもつ多官能酵素は、この樹脂により非常に希薄な溶液から分離される。若干のこの酵素はアルデヒド

つて該樹脂により捕束され、そして不活性化され得るからである。これから、'活性汚濁(aktiven Filtration)'の可能性が生じる。

さらに、本発明に従い作られた樹脂は、液体からアルデヒドを吸着するために適している。これと関連して、たとえばアルコールからのアルデヒド性のフーゼル油の結合が挙げられる。

多数の、別の尿となるべき物質のためのこれらの吸着可能性のほかに、本発明に従つて作られた樹脂は従来技術に比べて、なお次の利点をも持つ。すなわち、尿素についてのその理論的吸着容量が著しく高く、約 $170 \frac{mg}{g}$ であること、それが最小の溶解性を持ちかつ分解生成物形成の傾向を事実上持たないこと、空間的に結合された三次元的ポリマー骨格を作ること及びそれが比較的好都合な価格で製造され、ドイツ国特許出願公開又はオーエンの文献から知られる製品の各々と比べて概算で殆く10分の1あるいは半分の価格であるこ

とという利点がある。

フェノール・アルデヒド樹脂の製造は確かに公知である。しかし、特に注意深くかつ不完全にのみ縮合された、大きな表面積を持つ製品は、本発明に従って使用できるようになったものであり、これはフェノール類又は若干のフェノール類の混合物を、酸性又はアルカリ性条件下で比較的大きな水の濃度及び塩の濃度のもとで、触媒たとえば Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} の存在下にホルムアルデヒド又はホルムアルデヒドと他のアルデヒドの混合物と縮合させることにより得られる。

本発明に従い使用可能なフェノール・アルデヒド樹脂の製造は、有利には次のように実施される。

- ヒドロキシル基に対しオルト位に遊離のメチロール基が残っていること、
- 出来るだけ、フェノールの二つの OH 基が互に隣り合つて存在するように縮合が進行すること、
- 反応が約 40 ~ 90 °C の温和な条件下に進行す

ンであり、好ましいアルデヒドはホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサル、マロンジアルデヒド、グルタルジアルデヒド及びフルフラールあるいはこれらのメチル又はエチルアセタールである。

用いられるフェノール・ホルムアルデヒド比は、使用する化合物の種類に依存する。樹脂が多数のメチロール基を含まねばならないのなら、1モルのフェノール当り 2 ~ 4モルのホルムアルデヒド又はホルムアルデヒドと他のアルデヒドとの混合物が必要である。しかし、用いられるホルムアルデヒド量は少くとも、フェノールが溶液中に出て行かないような多さでなければならない。

レゾルシンがフェノールとして使用されるなら、最低のホルムアルデヒド量は 2モルであり、その際、少過剰のホルムアルデヒドはフェノールが検出されないようにする。

本発明に従い、1モルのレゾルシン当り僅か

ること、

— 反応は、他のフェノール及び／又はアルデヒド又はセルロースのような混入物の添加により、メチロール基のそれ以上の縮合が不可能であるように操作されること、及び

— 混入物たとえば塩及び容易に水に溶解する化合物により、表面積の大きい及び／又は水中で膨潤するポリ縮合物が得られること。

反応条件に従って、不足量の二官能アルデヒドを予備縮合のために用い、そして後から反応のためにホルムアルデヒドを入れることも出来る。

不足量のアルデヒドにより得られるフェノール・アルデヒド樹脂は、測定しうる程のフェノールが溶液中に出ることなく、37°C の懸濁液からホルムアルデヒドを結合する。

好ましいフェノール（類）は、フェノール、カテコール、レゾルシン、ヒドロキノン、フロログルシン、ピロガロール、テトラヒドロキシベンゼ

1.7モルのホルムアルデヒドを含む樹脂も、勿論使用可能である。

レゾルシンとグルタルアルデヒドを用いる場合、1モルのグルタルアルデヒドに対して2モルのレゾルシンの量比が有利であることが判つた。レゾルシン量が多い場合には溶液中に出たフェノールが、検出される。

0.1 ~ 2.0モルのホルムアルデヒド添加のもとで 4 : 1 のフェノール対ジアルデヒドの量比、好ましくは1モルのホルムアルデヒドの添加のもとで 2 : 1 のフェノール対ジアルデヒドの比が有効である。

原理的には、フェノール・アルデヒド又はその混合物のそれぞれの組合せについて、対応して適合する態様が挙げられるはずである。何故なら、出発化合物のタイプに従ってそれぞれ、縮合条件が異なるからである。ピロガロールはたとえばホルムアルデヒドと強いアルカリ性又は酸性媒体中で

のみ反応し、これに対しグリオキサーールとは強い酸性範囲でのみ反応する。アセタールの使用の場合、アセタール分解は酸により触媒されるので必ず強酸性で（ホルムアルデヒドの場合よりも）実施される。

後述する表IVに掲げた結果から判るように、特に有利な方法は、比較のうえて非常に多い量の尿素を結合する、特別に表面積の大きい樹脂を得るために、高い塩濃度及び多量の水のもとで実施することである。

触媒として、たとえばCa-, Mg-, Zn- 及び Fe(III)-化合物が有効であり、その際、原則的には他の化合物も、反応の後にそれを徹底的に除去することが配慮される限り、使用されうる。その塩化合物の場合、たとえばLi-, Ba-, Sr-, 及び Mg-イオン、Cu, Cr, Ni, Co, Mn 及び Zn の塩及びホウ酸及びリン酸が考えられ、これは毒性であることが判っている。

成されるので、約8のpH値に調整される。この実施態様の際、少しの付加（約1モルの）が行われる時は、ホルムアルデヒドによる反応の間、溶液を温めねばならず、一方、比較的多くの付加の場合は発熱して自体温かくなる。加熱は、二段階組合の際にすでに説明した出発物を十分に不溶性にするためにのみ行われる。

触媒として入れられ、作用する化合物は、本発明に従う実施態様の際、フェノールのOH基と結合し、そしてその場合、自体で水を保有するという付随的役割を持つ。フェノールのOH基近くの水のこの結合は、樹脂を膨潤性にする。

従つて使用される触媒のタイプに従つて、フェノール1モル当り約0.035モルないしフェノール類のOH基当り1モルの濃度が有効あるいは合理的であることが判る。1モルまでの高濃度は、たとえばNaCl, NaHCO₃ 又はNaOHの使用の場合に用いられ、この際NaOHはその強いアルカリ作用の故

Fe²⁺ もまた、それが高濃度で存在する場合は、除去されねばならない。しかしそのことは、許容される。何故なら、人の一日の必要量が10mgにのぼり、そして3kgの樹脂は8日間の処理（使用）の後に一般に僅か3~10mgのFe²⁺を放出するからである。触媒としてFe²⁺の使用の場合、アルカリ性領域ではFe(OH)₂が存在するので、先ずpH 2~2.5の酸性領域で実施されねばならない。鉄の除去のために洗滌したのち、中間製品は従つて酸性であり、そしてホルムアルデヒドによる直接のその後の処理の際に、文献から知られている条件のもとでCH₂架橋及び極めて少しのCH₂OH基が形成される。従つてそれは再びアルカリ性に調整されねばならず、これは有利には、触媒でもあるNa₂CO₃により、或はNaHCO₃により行われる。好ましくは、あまりに強いアルカリ性たとえば11以上のpH値ではカニツシアロ反応が促進されてフェノール上のCH₂OH基からCOOH基が形

に急激な重合を触発する。

たとえばフェノール1モル当り0.1モル濃度のCa²⁺ 又はフェノール1モル当り0.5モル濃度のFe²⁺を酸性並びにアルカリ性領域で用いることが特に有利であることが判つた。

酸性又はアルカリ性で結合された樹脂は、それが医目的のために指定される場合、人体が約pH 6.8~7.4を許容するので、pH 6.8~7.2に中和される。生じた樹脂中になお存在する可溶性成分はどのみち洗い出されねばならず、また洗滌は中性領域のpH値まで行われるので、洗いは手頃な中和方法になる。酸性で結合された樹脂の場合たとえばNa₂CO₃の添加により、或はアルカリ性で結合された樹脂の場合0.001NのHClの添加により、中和は比較的速く行われ、その際、約3のpH値においてメチロール基が冷時には非常に長時間でのみさらに反応する故に、上記の強度での塩酸が有効である。化学薬品による中和のあ

とには、水で後洗滌される。

この方法で得られた樹脂は極めて少しのホルムアルデヒドのみを分解し、そして注意深く乾燥した後にその活性は長時間、持続する。

得られた樹脂をたとえば $K_2B_2O_5$ 、 $Na_2B_2O_5$ 、 $KHSO_3$ 、 $NaHSO_3$ 又は H_2SO_3 及び又は $NaBH_4$ により後処理することは、付加物 (Addukt) 形成により未反応のホルムアルデヒドを除去するのみでなく、特に有利な態様で徹底的に洗った後にたとえば $Ca(HCO_3)_2$ の形でカルシウムイオンを与えた後にカリウム、マグネシウム、リン及びイオウを吸着しかつカルシウムを放出し、そして更に事情により弱いアルカリ性又は酸性の溶液の pH 値を中性領域に変えるところの化合物をもたらす。

従つてこの後処理は、まず樹脂中の残留ホルムアルデヒドを測定し、そのあと、10倍過剰の処理剤で洗う方法により、有利に行われる。続いて冷水で洗い、しかもイオウを含む処理剤使用の場合

る。なぜなら、それにより、さらに反応するのに十分な温度に達し、そして不活性な、水によつてもはや膨潤しない樹脂になるからである。慣用の公知の剤による化学的乾燥が実施され得るが、しかし多くの化学品の消耗を結果する。

従つて飛散乾燥又は凍結乾燥が用いられ、凍結乾燥が良好に有効である。

組合ののち、樹脂は一般に固体の塊として沈澱し、そして1kgのレゾルシンをホルムアルデヒド及び触媒としての $CaCl_2$ を Na_2CO_3 によりアルカリ性で組合させた場合、固体の、明るい黄色の塊として重合物が生じ、これは空気のもとで長期間で赤くなり、そして8kgまでの水を含むことができる。

この固体を限定した粒子大きさに小さくすることは、医用目的のために使用され、そして透析液の十分かつ特に均一な通過を達成し、そして細かいものによるフィルターの閉塞を阻止せねばなら

合には Na^+ 及び SO_3^{2-} が検出されなくなるようにする。触媒及び混入物として用いられた Ca^{2+} 及び Fe^{3+} イオンは推定するにキレート骨格を形成し、この中でそれはレゾルシンの OH 基の8倍まで組合せられる。のちに行われる組合により、このイオンはある一定の量まで不可逆的に結合されて、ゼオライトの様に8個の OH 基と共に八面体空間をなす。その中に存在する鉄はリン酸鉄として PO_4^{3-} を結合でき、そしてその中に存在する Ca^{2+} は難溶性の $CaSO_4$ として SO_4^{2-} を沈澱させ、一方、 Mg^{2+} は Ca^{2+} に対して容易に交換されることができあるいは洗滌により得られた空間に取り込まれる。同じ方法で、カリウムは吸着され、一方、 Fe^{3+} はその高い核荷電数に基づき比較的よく結合されたまま留る。

湿った樹脂はホルムアルデヒドを分解して反応するので乾燥はすでに必要であることが判つてい

ない時には、特に有利である。0.02~0.2 mm、好ましくは0.05~0.1 mmの粒子大きさが有効である。

小さくし、場合によりコンディショニングをし、そして乾燥した樹脂は、生理的液体の腎外のおもな老廃物除去のためのパトロネの充填材として使用され、その際、装置の費用はクレーゼを用いる透析系を持つ公知の市販品たとえば "Zedy" という商品名で知られているものよりも安い。なぜなら、たとえば酵素の除去及び CO_2 の脱ガスが無いからである。

持続-血液濾過又は-透析たとえば腹膜透析のために、この種のパトロネが形成され得る。慣用的方法で、すなわち3日毎に4~5時間の持続のために用いられる乾性パトロネは、たとえば下記の実施例1又は2に従うタイプの樹脂約3kg、実施例3に従うタイプの樹脂約1kg及び活性炭150~200gを含む。

場合により、活性炭は不要であるが、しかしそれはクレアチニン及び尿酸の結合のために樹脂より前に接続されなければならない。そして、そのようなペトロローネは慣用的な公知法で予め洗われなければならない。

すでに洗われ、そして従つて直ちに使用される、小さな、可搬性のペトロローネは実施例1又は2に従うタイプの樹脂約250g、実施例3に従うタイプの樹脂約100g及び活性炭約50gのみを含むだけでよい。そして、この種のペトロローネは、長期間使用のための適当な小型のフィルタモジュールと共に可搬人工腎臓を与え、その際、ペトロローネは6時間ごとに取り換えられる。

尿の中に少量のみ存在するアンモニアの結合は、同様に、本発明に従い得る樹脂によつて或は公知法でリン酸ジルコニウムによつて行われ得る。しかし、本発明に従い得る樹脂によるアンモニア吸着は、たとえば尿水の浄化あるいは完全な

塩除去のためのイオン交換カラムからのアミンの保留の場合に特に意味がある。なぜなら、OH型の強塩基性イオン交換材は、特に容易にアミンを放出するからである。

本発明に従い使用できる樹脂がホルムアルデヒドを吸着できる(実施例3参照)ことは特にこれが吸着樹脂から遊離されたホルムアルデヒドの結合のために必要であるので、該樹脂に特別の長所を与えるものである。

NH₃吸着の測定から、該樹脂は尿素よりも常に約10~20%多いアンモニアを吸着するので、吸着のために必ず二つのCH₂OH基及び二つのOH基が近くに一緒に在らねばならないということが結論され、これは公知のオルト触媒の使用により簡単に達成される。

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するものである。

実施例1

1モルのレゾルシンと0.33モルのFeCl₃を250mlの水に溶解し、飽和Na₂CO₃溶液でpH8に調整する。その上で1モルのホルムアルデヒド(10%メタノールによる37%溶液)を加える。反応は、温度が60℃以下に留るようにして実施される。

反応がおさまつた後に、生成物を4時間、60℃に保ち、その後HClでpH2に調整し、そして鉄が無くなるように洗う。Na₂CO₃により10以下のpHのアルカリ性範囲にpH値を調整したのち、さらにホルムアルデヒド(2モル)を加え、4時間、70℃に保つ。

生成された樹脂を中和し、塩及びホルムアルデヒドがなくなるまで洗い、0.05~0.1mmの間の粒子大きさにし、そしてH₂S₂O₈とNaBH₄によりコンデイションニングする。

Ca(HCO₃)₂溶液による処理及び続いての洗滌及び凍結乾燥によつて、人血濾液から樹脂1g当

り約1.5mgの尿素、0.9mgのPO₄³⁻、0.7ミリモルのK⁺及び2.5ミクロンモルのフェノールを吸着できる化合物が得られる。

実施例2

酸性結合の実施のために、300mlの水中の1モルのレゾルシン及び37%溶液としての1モルのホルムアルデヒドを含む溶液を0.5モルのFeCl₃を100mlの0.1NHCl中に含む溶液に攪拌下に添加する。膨潤した中間生成物が固体の形で形成される。

加熱により、この中間生成物を不溶性となし、そしてその後、希薄な(0.01N)HClにより洗つてFe(III)Cl₃を無くする。さらにメタノール基の構成が、実施例1におけるようにpH値8~10で行われる。得られた生成物は、実施例1に従い得られた樹脂と同等である。

実施例3

この実施例は、ホルムアルデヒドを結合する能

力をもつフェノール・アルデヒド樹脂を、過少のアルデヒドとの組合により製造することを示す。

1モルのレゾルシンと0.5モルのグルタルアルデヒドを1Nの H_2SO_4 、シュウ酸又は1NのHClを伴う500mlの水中で加熱して反応させて酸性組合させる。生成物を実施例1における粒子大きさに小さくし、節分けし、洗つてグルタルアルデヒド及び可溶性化合物を無くし、そして凍結乾燥する。得られた樹脂は、生理的条件下で37℃の塩い液体から200^{マイクロ}モルまでのホルムアルデヒドを吸着する。

実施例4

下記の表は、尿素吸着に関して、公知の尿素吸着材と本発明に従い用い得る樹脂の比較を示す。

表IとIIは37℃での測定結果を示し、表IIIとIVはそれからはずれた温度及び異なる濃度における値を示す。

表において、下記の文献が番号によつて挙げら

れている：

- (1) C. Giordanoら, Kidney Int. 10:284, 1976
- (2) E. Dentiら, Kidney Int. 7:400, 1973
- (3) K. Hintsen, Adv-Informationen 8:2, 18, 1976
- (4) C. Giordanoら, Kidney Int. 10:260, 1976
- (5) H. K. Man, T. Drucke, Kidney Int. 10:289, 1976
- (6) C. Giordano, Kidney Int. 13, 138~144, 1978
- (7) ドイツ国特許出願公開第2734741号明細書
- (8) 樹脂についての尿素溶液及び0.9% NaClによる自
分の測定 (Universitätsklinik Göttingen
(グッテンゲン大学病院)において1979年に実
施された。)

実験は主に、血液濾過の際に存在する及び臨床

的予想に対応する条件すなわち

- 4時間の処理時間、
- 37℃の温度、
- 2.25mg%の平均尿素含量、
- 20ml溶液の、4時間で再生されるべき量、
- 主成分として約0.9% NaClを含む生理的食塩溶液
の条件下で実施された。

表IVに示された樹脂は次のようにして作られた：

- A 実施例2に従う酸性組合された樹脂、但し、その製造過程の第二の部分及び鉄の添加は割愛される。
- B 実施例2に従うアルカリ性組合樹脂、但し、予備組合の最初の部分の手順は割愛される。
- C 3モルのホルムアルデヒドによるフェノール・レゾルシン混合樹脂。
- D レゾルシン樹脂、但し実施例1の第二段落
の手順を行う。
- E 100mlの H_2O 中の1モルのレゾルシンの

溶液に37%水溶液としての3モルのホルムアルデヒドを加え、そして27%水溶液としての3モルのNaOHにより組合し、その際、溶液は前もつて1℃に冷却される。反応は直ちに進行し、その際、樹脂は膨化する。

- G Aと同じ物、但し、より少いHClで、より低い温度のもとで温和に組合される。
- H フロログルシン・ホルムアルデヒド樹脂、但し1モルのフロログルシン当り3モルのホルムアルデヒドとアルカリ性組合される。
- I 実施例1に従うモル比で作られたフェノール・ヒドロキノン混合樹脂。
- J Fのようにして製造される。但し、ホルムアルデヒド溶液及びNaOH溶液は予めNaClを飽和される。
- K 実施例1に従い製造され、追加的に組合にとり込まれたカルシウム(1モルのレゾルシン当り0.1モル)を持つ。

尿素測定の実施のために、1000 ml の 0.9 % NaCl 溶液当たり 150, 200, 300, 500, 1000 mg の尿素含量をもつテスト液各 10 ml を 5, 15, 30, 45, 75 分、2 時間、4 時間及び 24 時間後に 1 g の樹脂の乾燥物と共に振とうし、残留尿素濃度を同量的に測定する。凍結乾燥した樹脂は極めて少しの水しか (2~3 %) 含まないので、それは乾燥物として考えることができる。

表 I

タイプ+番号	温度	出発 C mg/100 ml	吸着能 (mg/乾燥物g)	文献
<u>活性炭</u>				
Merck 2186	37°	100	4.5	1
Merck 2515	37°	100	4.5	3
Darco G 60	37°	100	3.71	3
Norit A	37°	100	5.51	3
S 700	37°	100	7.3	2
K 400	37°	100	4.9	2
平均			5.5	

イオン交換材

Amberlite XAD 2	37°	100	0.99	3
Amberlite XAD 4	37°	100	1.80	3
Amberlite XAD 7	37°	100	0.33	3
Lewapal 18/68	37°	100	2.98	3
Lewatit OCI33	37°	100	1.03	3
平均			1.42	

ポリサンカライド

酸化デンプン	37°	100	7.03	4
オキシセルロース	37°	100	5.18	5

反応時間はここに表示されない

表 II

タイプ+番号	温度	出発 C mg/100 ml	吸着能 mg/g	文献
樹脂 S	37°	218	16	e
			2 時間後の血液 濃度値	

表 III

<u>活性炭</u>				
Merck 2186	1°	100	11.28	1
Darco G 60	2°	100	5.78	3
Norit A	2°	100	5.15	3
Merck 2515	2°	100	8.79	3
<u>ポリサンカライド</u>				
酸化デンプン	60°	100	— (ゲル)	
オキシセルロース	60°	100	12.95	5
オキシセルロース	0° pH 1		60	6

その他

キサンチドロン				
ポリステレン樹脂	↑	356.2	12.00/g キサンチドロール	7.
			反応時間は示されない	

表 IV

本発明に使用できる樹脂のタイプ+番号	温度	出発 C mg/100 ml	吸着能 mg/g	文献
A	75°	1000	64	後 75 分
	75°	400	20.7	75 "
	75°	150	12	75 "
	25°	200	8.9	4 時間
		500	27.4	4 "
B	25°	200	17.2	4 "
C	75°	1000	11.59	75 分
D	25°	200	15.84	4 時間
F	25°	200	11.62	4 "
G	25°	200	16.78	4 "
L	25°	200	12.27	4 "
R	25°	200	16.47	4 "
	25°	300	28.54	4 "
	25°	500	53.72	4 "
S	25°	200	18.61	4 "
		300	28.5	4 "
		500	54.2	4 "
T	25°	1000	10.4	24 "

特開昭57-17661(10)

この結果は、特に生理学的に興味ある25℃の温度において、本発明に従い使用できる樹脂は公知の尿素吸着材に対してあまりにも卓越した結果を与えることを示している。

表Ⅳの結果はさらに、表面積の大きい樹脂は本発明に従い特に有利な方法で使用しうることを示す。樹脂FとBの尿素吸着の比較が、1gの固体物当りで樹脂Fは200mg%の溶液から11.62mgの尿素を吸着し、樹脂Bはそれに対して18.6mgの尿素を吸着することを示すので、このことから、改良された微孔特性は明らかに、樹脂製造の際の食塩及び水の包摂に原因があることが判る。一官能性アルデヒド及びフェノールを取り込んだ割合は、同じ効果を化学的手段で獲得することを可能にする。

10.0モル%のレゾルシンをフェノールで置き換えると(樹脂Fの場合と同じもの、但し0.9モルのレゾルシンと0.1モルのフェノールによる)。

純粋のフェノール・ホルムアルデヒド樹脂(樹脂Fの場合と同じもの、但し1モルのレゾルシンに代えて1モルのフェノール)はより少ない量の尿素を吸着するけれども、この場合は尿素吸着が低下しない。

出願人 ギルトリクス・ゲーエムベーラー
代理人 弁護士 川口 義雄
代理人 弁護士 宮田 広豊